



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA

FACULTAD DE MEDICINA

SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE

POSGRADO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

TESIS

“LOS ACEITES ESENCIALES TIENEN EFECTO TERAPÉUTICO PARA
ENFERMEDADES PULMONARES MICÓTICAS”

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

PRESENTA

ANA MARÍA TLATELPA ROMERO

DIRECTORES DE TESIS

D. C. LUIS GUILLERMO VÁZQUEZ DE LARA CISNEROS

D.C.Q. AURELIO LÓPEZ MALO VIGIL

PUEBLA, PUE.

NOVIEMBRE 2021

Luis Vj de La

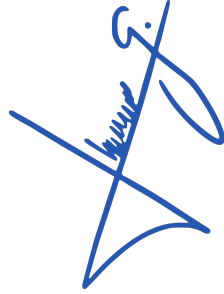
D.C LUIS GUILLERMO VÁSQUEZ DE LARA CISNEROS

Aurelio López Malo Vigil

D.C.Q. AURELIO LÓPEZ MALO VIGIL



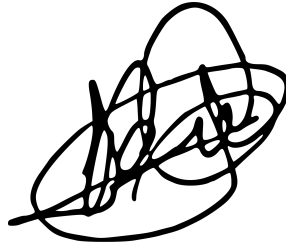
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS E INVESTIGACIÓN

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'I. Zamora Ginez', written over a horizontal line.

D.C. IRMA DEL CARMEN ZAMORA GINEZ

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'M. Cárdenas García', written over a horizontal line.

D. C. MAURA CÁRDENAS GARCÍA

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. C. Tlatelpa Romero', written over a horizontal line.

M. C. BEATRIZ TLATELPA ROMERO

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, por darme la oportunidad de ingresar como alumna y contribuir a mi formación profesional.

Al Consejo Nacional de ciencia y tecnología (CONACYT) por la beca proporcionada, con número de apoyo 72022297.

Al Dr. Vázquez de Lara, por brindarme confianza, conocimiento, apoyo, atención, tiempo, dedicación y paciencia, pero sobre todo por la excelente persona que fue a lo largo de este trabajo de investigación, aportar todo lo que estuvo a su alcance en mi formación y cambiarme profesionalmente, gracias.

Al D. C. Q. Aurelio López Malo Vigil, por su paciencia, confianza, apoyo, porque es una excelente persona, capaz de hacer ver que todos llevamos un investigador dentro, así motivar a cualquier alumno a realizar investigación, a todas y cada una de sus aportaciones que hizo posible este proyecto. Por el acceso proporcionado para llevar a cabo esta maestría, tanto en recursos humanos, materiales y financieros. Que me ayudaron a cumplir con todos y cada uno de los objetivos planteados.

A la M. C. Beatriz Tlatelpa Romero por su gran ayuda, colaboración en cada momento de consulta y soporte en este trabajo de investigación, por su labor muchas veces, para permitirle a otros expandir sus conocimientos nos ayudas a superarnos, cumplir nuestras expectativas, de siempre ir por una constante mejora. En esta ocasión no ha sido la excepción y exaltó su trabajo y le agradezco con creces por ayudarme a lograr esta nueva meta, mi maestría.

A la D.C. Irma del Carmen Zamora Ginez, por apoyarme en cada una de las etapas, que se llevaron a cabo para poder realizar esta investigación, por su comprensión, amistad, conocimiento y confianza para que esta tesis se llevará a cabo.

A la D.C. Maura Cárdenas García, por su atención apoyo, orientación que me enseñó a siempre ambicionar más y no conformarme con mi poco conocimiento.

A todos los profesores de esta honorable maestría, en transmisión de conocimientos que contribuyeron en mi formación como maestra en Ciencias médicas.

A mis compañeros de la maestría y amigos: Dra. Sandy, Dra. Yamel, Dr. Rafael, Dr. Alfonso, Dr. Diego, Dra. Monse, Dra. Alejandra, Dra. Lulú, Dr. Fernando e Ing. Susana. Por haberme ayudado para mantenerme firme y no decaer durante este gran esfuerzo, por los buenos momentos, su amistad, por sus atenciones, sus consejos, su paciencia, sus palabras de aliento, la solidaridad y contribuciones profesionales que me ayudaron a crecer día con día y sobre todo por su total apoyo.

DEDICATORIA

Mi tesis la dedicó con todo el amor y cariño a:

A Dios, que me diste la oportunidad de vivir, regalarme una familia maravillosa, por apoyarme, por motivarme, para ser mejor cada día, tanto en lo personal como en lo profesional, por ser un eje fundamental en mi vida, por toda la ayuda que me has brindado en estos dos años.

A mi mamá Luisa Romero Juárez †, que está en el cielo, quién fue esencial en mi vida, por enseñarme a creer en mi capacidad, instruirme en el valor de la vida y porque fue una inspiración de que se llevara a cabo este logro profesional.

A mis hermanas quienes con su apoyo contribuyeron al éxito de este proyecto, Belén, Betty y Araceli quiénes son las joyas más preciadas que uno puede tener. Este trabajo es el resultado en el que están inmersos muchas personas cercanas a mí y quienes son la motivación para escalar los peldaños de las metas profesionales.

La educación es el arma más poderosa que puedes tener para cambiar el mundo.

(Nelson Mandela)

Resumen

Los AE (AE) son sustancias oleosas químicamente complejas, son empleados para tratar malestares como el dolor de cabeza, infecciones de piel o para el cuidado bucodental. En la industria farmacéutica se han incorporado de manera tradicional en cremas y cosméticos. Dentro de la investigación clínica se están postulando los AE para tratamientos contra el cáncer, la diabetes y enfermedades micóticas. En industria alimentaria se han incorporado como alternativa a los agentes antimicrobianos utilizados como parte de los métodos de conservación de alimentos.

La investigación sobre los métodos de extracción de los AE tiene el objetivo de reducir el tiempo de extracción y principalmente para conservar las estructuras químicas. Dependiendo de la extracción se pueden obtener distintos componentes mayoritarios tales como: terpenos, éteres, ésteres, compuestos fenólicos, alcoholes, cetonas, aldehídos, entre otros, dependiendo del material vegetal del cual se extraigan los aceites esenciales. Se ha comprobado que algunos de estos compuestos tienen actividad antimicótica.

Las enfermedades micóticas son causadas por hongos. En especial las enfermedades pulmonares micóticas son originadas por hongos como: *Criptococcus spp*, *Candida spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Aspergillus spp.*

Índice

Resumen	VI
Capítulo 1	1
1. Antecedentes generales.....	1
1.1 Los aceites esenciales.....	1
1.1.2 Clasificación de aceites esenciales.....	2
1.1.3 Composición química de los aceites esenciales	3
1.1.4 Métodos de extracción	4
1.1.5 Uso de los aceites esenciales.....	5
1.1.6 AE con actividad antimicótica	6
1.2 Enfermedades micóticas pulmonares	8
1.2.1 Tratamientos farmacológicos convencionales.....	10
1.3 Modelos <i>in vivo</i> que evalúen el efecto de los AE en los pulmones.....	12
1.4 Modelos <i>in vivo</i> de enfermedades pulmonares micóticas.....	14
2. Antecedentes específicos.....	15
.1 Terapéutica	15
Capítulo 2	17
3. Planteamiento del problema.....	17
3.1 Pregunta de investigación.....	17
4. Hipótesis	17
5. Justificación.....	17
6. Objetivos	17
6.1 Objetivo general.....	17
6.2 Objetivos específicos.....	18
7. Material y métodos	18
7.1 Diseño del estudio.....	18
7.2 Ubicación espacio- tiempo	18
7.3 Marco muestral	18
7.4 Criterios de selección.....	18
7.5 Definición de las variables	18
7.6 Estrategia de trabajo.....	19
8. Resultados	19

10. Conclusión	19
11. Capítulo 3.....	21
12. Limitaciones	21
13. Fortalezas	21
14. Perspectivas a futuro.....	21
Bibliografía	22
15. Anexo.....	36
Anexo 1	36
Tabla 1. Variables de medición.....	36
Anexo 2	38
Infraestructura física y humana.....	38
Anexo 3	39
Aspectos éticos.....	39
Anexo 4	39
Tabla 2. Componentes de los AE	39

Índice de tablas

Número de tabla	Título
1	Variables de medición
2	Componentes de los AE

Tabla de abreviaturas

Abreviatura	Significado
AE	Aceites esenciales
FNT- α	Factor de necrosis tumoral alfa
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
VIH	Virus de la inmunodeficiencia adquirida

Capítulo 1

1. Antecedentes generales

1.1 Los aceites esenciales

Los aceites esenciales (AE) son mezclas complejas de una gran diversidad de sustancias químicas, son líquidos densos con propiedades fisicoquímicas determinadas en gran medida por su composición. Los AE contienen compuestos volátiles, de carácter lipofílico, son extraídos a partir de hierbas, plantas, flores, hojas, ramas, hierbas, frutos y raíces (Acevedo et al., 2013). Los AE pueden ser inestables, ya que son volátiles y son sensibles a la luz, que aunado a otros factores, puede ocasionar su oxidación (Aziz et al., 2018).

La caracterización de sus componentes se ha realizado por medio de cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas, obteniendo, dependiendo del material del cual son extraídos, componentes tales como β Myrcene, α -Terpinene, r-Cimene, Cineol, c-Terpinene, Terpinene-4-ol, Timol, Carvacrol, Caryophyllene, 4-tert-Butylchatecol, a-Humulene y 3-tert-Butyl-4- hydroxyanisole oxide, entre otros (Baldissera et al., 2016; Gómez-Sánchez et al., 2011).

Los AE son empleados en la industria farmacéutica, química, alimentaria y cosmética porque su empleo supone varios beneficios por su relativo bajo costo y por su actividad antibacterial, antiviral y antifúngica (Aziz et al., 2018; Elaissi et al., 2012).

Algunos AE están compuesto principalmente por carvacrol. En un estudio *in vivo* las nanopartículas de carvacrol tuvieron un interesante efecto en la regeneración

pulmonar en un modelo murino con lesión pulmonar por inhalación de humo, se realizó análisis histológico de pulmones, tráqueas y laringes. Los resultados obtenidos revelaron que el tratamiento inhalado de carvacrol y sus nanopartículas sólidas de lípidos, disminuye los cambios histológicos y minimiza el estrés oxidativo y los daños histológicos. Así mismo Se observó una ausencia de enfisema pulmonar, en comparación con el grupo control negativo que fue tratado solo con oxígeno (Carvalho et al., 2020). Aun con el avance y progreso de las investigaciones que pretenden combatir las enfermedades pulmonares y en particular las micóticas, no hay investigaciones centradas en el uso de los AE en ensayos clínicos. Aunque ya se tengan en posesión fármacos antimicóticos; estos tienen en su mayoría efectos adversos como daño renal (Ramírez & Garnacho, 2018). Newton y colaboradores propone a los AE como agentes terapéuticos contra enfermedades pulmonares micóticas con base a las evidencias en diversos estudios en los que se han comprobado en el pulmón efectos regeneradores y antimicóticos (Newton et al., 2016).

1. 1 clasificación de aceites esenciales

Los AE se clasifican con base en diferentes criterios: consistencia, origen y naturaleza química de los componentes mayoritarios. De acuerdo con su consistencia los AE se clasifican en esencias fluidas, bálsamos y oleorresinas. Las esencias fluidas son líquidos volátiles a temperatura ambiente. Los bálsamos son de consistencia más espesa, son poco volátiles y propensos a sufrir reacciones de polimerización. Las oleorresinas son líquidos que se caracterizan por ser

semisólidos y viscosos. También se pueden clasificar de acuerdo con su componente mayoritario; los AE ricos en monoterpenos se denominan AE monoterpenoides. Los ricos en sesquiterpenos son los AE sesquiterpenoides. Los ricos en fenilpropanos son los AE fenilpropanoides (Medrano, 2020).

1.1.3 Composición química de los aceites esenciales

Los AE son una mezcla de múltiples componentes; algunos se han caracterizado con más de 400 componentes, pero sus componentes principales son los terpenos. Los terpenos son hidrocarburos producidos a partir de unidades de isopreno de 5 carbonos (C_5H_8), debido a esto hay una gran clase de terpenos según su número de unidades de isopreno, los más importantes son los monoterpenos y los sesquiterpenos (De Groot & Schmidt, 2016). Los monoterpenos tienen 10 átomos de carbono y están contruidos por 2 unidades de isopreno ($C_{10}H_{16}$), que forman varios esqueletos de carbono. Los sesquiterpenos tienen 15 átomos de carbono, están formados por 3 unidades de isopreno ($C_{15}H_{24}$) y tienen la forma acíclica, monocíclica, bicíclica y tricíclica (Amri et al., 2017; Pina et al., 2019). La volatilidad y el olor típico de los AE es debida a los monoterpenos y sesquiterpenos (De Groot & Schmidt, 2016). Algunos AE como aquellos extraídos de la lavanda, el geranio y el romero tienen en su composición de 450 a 500 sustancias químicas. Los productos químicos que están presentes en gran cantidad son el β -Cariofileno en un 98% y el Limoneno en un 97%. En algunos AE tienen de 2 a 5 componentes que constituyen del 50% al 60% de su composición, ejemplo de ello son el (*E*)-anetole en el aceite de anís, carvona en el aceite de menta, el 1,8-cineol (eucaliptol) en

aceite de *Eucalyptus globulus* y (*E*)-cinnamaldehído en aceite de casia (De Groot & Schmidt, 2016). Algunos AE tienen en común 10 compuestos como: limoneno, linalol, α -pineno, β -pineno, β -cariofileno, mirceno, 1,8-cineol, sabineno, geraniol, α -terpineol, *p*-cimeno, acetato de linalino y γ -terpineno (De Groot & Schmidt, 2016a)

1.1.4 Métodos de extracción

Existen numerosos métodos para la extracción de los AE. La extracción de los AE a partir de organismos vegetales se realiza a través de métodos clásicos, convencionales y avanzados. Dentro de los métodos más antiguos reportados por Avicena (980-1037 d.C.) está la hidrodestilación (Cordero et al., 2020). La hidrodestilación con vapor es un método de arrastre por agua, es muy útil porque el tiempo de extracción es corto; sin embargo, el inconveniente es la pérdida de moléculas polares (Asbahani, 2015). Otro método reportado es la extracción por disolventes orgánicos, pero los elementos químicos que se emplean pueden cambiar la composición del AE extraído (Deng et al., 2015). Un método bastante útil para obtener AE de cítricos en la prensa en frío, porque el mesocarpo de la fruta es sometido a fuerzas de compresión que hacen que se liberen los sacos de aceite), en este método se obtiene una sustancia acuosa, por lo que después se centrifuga para obtener el aceite final (Cerón Salazar & Cardona Alzate, 2011).

Como se ha mencionado, la composición mayoritaria de los AE son los monoterpenos y sesquiterpenos, partiendo de dichos componentes es posible emplear métodos cromatográficos como la cromatografía en columna, en capa fina y cromatografía líquida de alta resolución (high performance liquid chromatography-

HPLC) (Coskun, 2016). Para la separación de los compuestos presentes, los métodos desarrollados recientemente son extracción asistida por microondas, o por ultrasonido, la ventaja de estos métodos es que se aumenta el rendimiento y se reduce el tiempo de extracción (Asbahani, 2015).

1.1.5 Uso de los aceites esenciales

Debido a la amplia variedad de AE disponibles, son usados en la vida cotidiana para cocinar, para cuidar la higiene personal, para la limpieza del hogar (Asbahani, 2015), promover el sueño, mejorar el estado de ánimo, entre muchas otras aplicaciones (Zhong et al., 2019).

Su uso mejor establecido, es en la industria cosmética para agregarlos en perfumes, agua de colonias, y cosméticos. Los AE en cremas son rápidamente absorbidos por la piel dándole beneficios de tersura, elasticidad, y regeneración de epidermis. Así como la mitigación de los síntomas como eczema y deshidratación en la dermatitis (Valenzuela et al., 2020).

La aromaterapia es una disciplina de la medicina tradicional que emplea los AE para sus tratamientos. El término de aromaterapia fue acuñado por el químico francés René Maurice Gattefosse en 1918 (Ferreira et al., 2017). Una aportación importante de la aromaterapia ha sido la profundización y el desarrollo de los tratamientos antiinfecciosos a partir de AE, con los que se obtienen resultados equivalentes, a los antibióticos (Tavares et al., 2020).

Dentro de las aplicaciones farmacológicas, los AE se utilizan para obtener los principios activos como el anetol y el eugenol así como excipientes y aromatizantes en la preparación de jarabes, suspensiones, elixires y otras formas farmacéuticas

(Tránsito, 2004). Desde otro punto de vista los AE son potencialmente tóxicos (a pesar de que se les clasifica como productos poco peligrosos) (Quintans et al., 2013) ya que fácilmente puede darse una sobredosificación, debido a que los componentes atraviesan la barrera hematoencefálica y afectan al sistema nervioso central (Chies et al., 2013).

Dados los inconvenientes es importante ahondar en el empleo de los AE en modelos murinos, ya que en estos modelos se pueden hacer numerosos estudios, como los de toxicidad y efectos terapéuticos.

1.1.6 AE con actividad antimicótica

Durante milenios se han utilizado los AE por sus aplicaciones bactericidas, viricidas, antiparasitarias, insecticidas, medicinales, cosméticas y fungicidas (Bakkali et al., 2008). En los últimos años se ha incrementado la búsqueda de componentes naturales que sustituyan a componentes sintéticos, los cuales se consideran agresivos e intolerantes, es por eso por lo que los extractos naturales, como los AE de algunos vegetales, son mezclas de varias sustancias químicas biosintetizadas por las plantas, químicamente son mezclas muy complejas compuestas por: monoterpenos, sesquiterpenos, fenilpropanos, además de que muestran actividad antimicrobiana y antimicótica (Bakkali et al., 2008).

El AE de *Origanum vulgare* tiene actividad antifúngica gracias a sus componentes como el carvacrol, el timol, 4-terpineol y metabolitos γ -terpinene con actividad antifúngica contra *Sporothrix schenckii* y *Sporothrix brasiliensis*, dos hongos causantes de esporotricosis (Couto et al., 2015). En otro estudio reportado utilizaron

Origanum majorana para inhibir *Sporothrix brasiliensis* (Waller et al., 2016). El AE de canela puede inhibir la biosíntesis de ergosterol en especies de *Candida*, teniendo un efecto directo en la membrana fúngica al permeabilizar la célula (Veilleux & Grenier, 2019). Los AE de *Mentha piperita* destruyen la membrana de *Candida krusei*, por lo tanto tienen actividad antifúngica (Tullio et al., 2019). El AE extraído del pericarpio del fruto del árbol wampi, *Clausena lansium* tiene efecto antimicótico contra varias especies de *Candida*: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* y *Candida parapsilosi* (He et al., 2019). El AE de cascara de pistache *Pistacia vera* actúa contra diversas cepas de *Candidas*: *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* y *Candida glabrata* (D'Arrigo et al., 2019). El AE de *Bidens tripartita* actúa contra especies de *Candida spp* (Tomczykowa et al., 2018). El AE de las semillas de la papaya *Carica papaya* tiene efecto en diversas cepas *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* y *Candida tropicalis* (Xiaowen et al., 2016). Los AE de *Citrus sinensis* y *Citrus latifolia* tienen efecto contra cinco especies de *Candida*: *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida lusitanae* y *Candida guilliermondii* (Ruiz, Pérez et al., 2016). Los AE de *Pronus armeanica*, *Pronus dulcis*, *Olea europaea* y *Mentha piperita*, solos o en combinación pueden inhibir distintos dermatofitos: *Microsporum canis*, *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* (Ibrahim & Abd El-Salam', 2015). Existen una gran variedad de AE que tienen actividad antifúngica contra *Aspergillus niger*, *Candida albicans* y *Criptococcus neoformans* por ejemplo: *Abelmoschus moschatus*, *Citrus limon*, *Juniperus communis*, etc., en México disponemos de *Turnera difusa* de la

cual se ha extraído el AE de sus hojas (Powers et al., 2019). El orégano Mexicano *Lippia berlandieri* Schauer, puede retardar o inhibir el crecimiento de *Aspergillus* (Aguilar et al., 2019; Gómez et al., 2011; Portillo et al., 2012). Los componentes como el carvacrol, timol, eugenol y *trans*-cinamaldehído del *Origanum vulgare* actúan como antifúngicos contra *Penicillium verrucosum* y *Aspergillus westerdijkiae* (Schlösser & Prange, 2018). El (z)-cinamaldehído, el linalol y el acetato de (E)-cinamilo son componentes del AE de *Origanum vulgare* que inhiben a las especies de *Aspergillus flavus* y *Aspergillus niger* (Bisht et al., 2011). En la tabla 2, (anexo 4) se muestran algunos AE, sus componentes mayoritarios, así como las especies fúngicas en la que se han evaluado su efecto antimicótico.

La incidencia de infecciones fúngicas ha aumentado de manera constante en los últimos años. Al mismo tiempo, ha aumentado la frecuencia de infecciones causadas por cepas resistentes a los fármacos y nuevos patógenos.

1.1 Enfermedades micóticas pulmonares

Las micosis pulmonares son infecciones provocadas por hongos que tienen como primera vía de entrada al aparato respiratorio. Se alojan primero en el pulmón, invaden los bronquios y afectan el parénquima pulmonar, tienen la capacidad de diseminarse al resto del cuerpo y por eso son llamadas enfermedades pulmonares sistémicas (Salzer et al., 2018). Los agentes etiológicos de las enfermedades pulmonares micóticas son muy diversos, pero por su virulencia y condicionantes epidemiológicos se pueden clasificar en hongos patógenos primarios y hongos oportunistas (Salzer et al., 2018). Las micosis profundas o sistémicas son causadas

por hongos primarios como: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, (Ramírez & Garnacho, 2018a) *Coccidioides posadasii*, *Paracoccidioides brasiliensis* (Couto et al., 2015). Los hongos oportunistas son: *Candida spp.*, la más común es la *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida glabrata* (Xiaowen et al., 2016) y *Aspergillus spp.*: *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans*, *Aspergillus glaucus* y *Aspergillus versicolor* (Van Der Linden et al., 2011).

Las micosis profundas son endémicas de ciertas regiones del mundo, algunos hongos tienen preferencia por climas tropicales, mientras que otros por entornos húmedos (Salzer et al., 2018). Estas enfermedades son un desafío para la comunidad médica, ya que presentan una variedad de formas clínicas siendo las afectaciones cutáneas las manifestaciones más avanzadas (Queiroz et al., 2017). Para efectuar el diagnóstico, se requieren cultivos, análisis histopatológicos con las dos tinciones más usadas; la tricrómica de Gomori (Stolz et al., 2018) y de ácido peryódico de Schiff, además de detección de antígenos, análisis serológicos y métodos moleculares (Schwartz et al., 2018).

El tratamiento de primera elección es con Anfotericina B, seguido de itraconazol para formas leves y moderadas. Su diseminación en el cuerpo depende enteramente del estado inmunológico del huésped, siendo más susceptibles aquellos que tienen predisposición como los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) y diabéticos (Mello et al., 2019).

Las micosis oportunistas son producidas por hongos ubicuos, que incluso forman parte de la flora comensal. Estas micosis son enfermedades graves y

potencialmente letales (Pathakumari et al., 2020). El deterioro de la respuesta inmune es el factor de riesgo principal para el desarrollo de las micosis oportunistas (Abd Elaziz et al., 2020). El control de la invasión micótica se realiza mediante la integridad de la piel, mucosas, la actividad de los neutrófilos y la respuesta inmune celular mediada por linfocitos CD4 y macrófagos (Drummond & Lionakis, 2019). No existe una respuesta inmune común a los hongos; sin embargo, la neutropenia favorece infecciones por *Aspergillus* u hongos mucorales (Yanagawa et al., 2020). Los factores de riesgo para el desarrollo de micosis oportunistas son: disrupción de las barreras naturales, neutropenia, trasplantes, VIH, neumopatías crónicas y el uso de fármacos inmunosupresores como los corticoides. El diagnóstico de primera elección es la tomografía computarizada torácica, para realizar la observación de infiltrados bilaterales difusos con áreas de vidrio deslustrado y patrones multinodulares, además de estos estudios se debe acompañar de biopsias si es posible.

1.1.2 Tratamientos farmacológicos convencionales

El tratamiento no depende exclusivamente de antifúngicos, sino de revertir el grado de inmunosupresión, el tratamiento de primera elección es la anfotericina B seguida de posaconazol, caspofungina o micafungina (Curbelo et al., 2015).

Las enfermedades micóticas son causadas por hongos. En especial las enfermedades pulmonares micóticas son originadas por hongos como: *Criptococcus spp*, *Candida spp.*, *Paracoccidioides brasiliensis* y *Aspergillus spp.*

El tratamiento con Voriconazol se emplea para tratar de inhibir a hongos de los géneros de *Aspergillus* inclusive *Aspergillus niger*, *Aspergillus Terreus*, *Aspergillus*

flavus y *Aspergillus fumigatus* o *Candida*, como *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei* y *Candida glabrata*, sin embargo, la administración suele conllevar, suele conllevar efectos adversos como: cefalea, fiebre, vómito, náuseas, dolor abdominal, diarrea, erupción cutánea y edema de extremidades inferiores y superiores, problemas vasculares. Las contraindicaciones durante su administración es que suele generarse hipersensibilidad al fármaco, la prescripción del medicamento simultánea está contraindicada con Terfenadina, Astemizol, Cisaprida, Pimozida, Quinidina, Rifampicina, Carbamazepina, Barbitúricos, Ergotamina, Dihidroergotamina o Sirulimus. Suele haber interacción farmacológica con fármacos tales como Barbitúricos, Rifampicina, Cisaprida, Quinidina, Ergotamina, Carbamazepina, Dihidroergotamina, Pimozida, Terfenadina y Astemizol (Narro & Ancer, 2017).

Durante el tratamiento terapéutico con Amfotericina suele acompañarse de efectos adversos como hipocalcemia, náusea, cefalea, vómito, disfunción renal, anemia, neuropatía periférica, hipotensión, diarrea y arritmias cardíaca. Está contraindicado su prescripción durante la administración de otros antibióticos, se consideran tomar precauciones, durante padecimientos renales. Las interacciones con antibióticos nefrotóxicos acrecientan la toxicidad renal (Narro & Ancer, 2017).

Otro fármaco muy empleado es la caspofungina que genera efectos adversos como edema pulmonar, discrasia sanguínea, hepatotoxicidad hipercalcemia, fiebre, cefalea, diarrea y anemia, vómito y náusea (Narro & Ancer, 2017). Modelos *in vitro* que evalúen el efecto de los AE en células pulmonares algunos AE tienen el potencial de inducir apoptosis y suprimir la angiogénesis y la metástasis tal es el caso del AE de

Tridax procumbens, este AE fue probado en líneas celulares de B16F-10 de pulmón provenientes de ratones de la cepa C57BL/6. Los parámetros que se evaluaron fueron toxicidad, recuento de nódulos tumorales de pulmón, características histopatológicas, formación de vasos capilares dirigidos por tumores, apoptosis y niveles de expresión de las proteínas P53 y caspasa-3. La investigación demostró efectos significativos del AE de *Tridax procumbens* en la prevención de metástasis pulmonares por la línea celular. En el mismo modelo celular se evaluó el efecto quimioterapéutico de *Plectranthus amboinicus* sobre la metástasis pulmonar (Manjamalai et al., 2012). En este estudio se postularon dos de los compuestos de los AE, el carvacrol y el timol, como los principales compuestos presentes en el AE de *Plectranthus amboinicus*, también se menciona que pueden ser los responsables de los efectos farmacológicos de la planta (Manjamalai & Grace, 2013).

1.2 Modelos *in vivo* que evalúen el efecto de los AE en los pulmones

La evaluación inicial del potencial terapéutico y tóxico de productos de plantas se requiere durante la fase de descubrimiento de un producto para uso humano. La experimentación animal se recomienda ya que permite inferir con cierta confiabilidad el grado de afección sobre diversos órganos humanos, en especial el hígado, riñón y cerebro (Velandia et al., 2016). En un modelo murino de asma inducido por ovoalbúmina se evaluó el efecto del AE de *Croton Zehntneri* que es una especie de Euphorbiaceae conocida como “canelacunha” nativa de Brasil, el AE de esta planta tiene una acción mio-relajante para el músculo liso del tracto respiratorio. En este estudio se obtuvieron resultados interesantes ya que mejoró significativamente la mecánica respiratoria y atenuó la lesión pulmonar inducida por ovoalbúmina. Otra

de las conclusiones a las que llegaron los investigadores fue que se necesitarían más experimentos para confirmar los hallazgos (Serra et al., 2019).

En un estudio más especializado se evaluaron los monoterpenos alcohólicos que se encuentran en los AE de especies aromáticas, para reducir la inflamación alérgica mediante la modulación de citocinas inflamatorias en un modelo murino de asma inducido por ovoalbúmina. En este estudio indicaron que los monoterpenos alcohólicos pueden ser una alternativa para el tratamiento de la inflamación alérgica y el asma (Pina et al., 2019).

En un estudio se evaluó el efecto del AE de *Angelica glauca* sobre los cambios alérgicos de las vías respiratorias inducidos por la histamina y la ovoalbúmina en animales de experimentación. El AE de *A. glauca* se ha utilizado en la medicina tradicional para enfermedades respiratorias, como el asma bronquial. En este estudio el tratamiento con AE de *Angelica glauca* se concluyó que tiene propiedades broncodilatadoras (Sharma et al., 2017).

En un modelo murino de asma inducida con ovoalbúmina en cobayos se les administró como tratamiento AE de *Mentha arvensis*. El tratamiento con *Mentha arvensis* demostró tener efectos antiasmáticos ya que disminuyó el recuento de eosinófilos, los niveles séricos de IgE y neutrófilos en los lavados broncoalveolares realizados en los animales de experimentación. En conclusión, con esta investigación se demostró que el AE de *Mentha arvensis* relajó el músculo liso bronquial y suprimió la respuesta inmunológica de la ovoalbúmina (Sharma et al., 2018).

Existen pocos estudios que evalúen el efecto terapéutico de alguno de los

componentes de los AE en modelos murinos; sin embargo, en un estudio en ratones con asma inducido por ovoalbúmina se evaluó el efecto del fernesol que es un alcohol sesquiterpénico presentes en algunos AE. El motivo por el que se evaluó su valor terapéutico es porque tiene el potencial de mejorar los niveles de anticuerpos séricos y los perfiles de lípidos en ratones con asma (Ku & Lin, 2016).

El AE de lavanda tiene efectos antiinflamatorios; por tal motivo se evaluó su efecto en el modelo de asma con ovoalbúmina en ratones de la cepa BALB/C. Los resultados obtenidos mostraron tener una inhibición en la inflamación alérgica y la hiperplasia de células mucosas con la supresión de las citocinas de las células T-Helper y la expresión de Muc5b en un modelo murino de asma, por lo tanto el AE de lavanda puede ser útil como medicina alternativa para el asma bronquial (Ueno-lío et al., 2014).

1.3 Modelos *in vivo* de enfermedades pulmonares micóticas

En un estudio evaluarón dos modelos murinos de neumonías bacterianas: el primero con neumonía fúngica *Candida albicans* y en el segundo con *Acinetobacter baumannii* para probar el efecto de complejos de inclusión de aceite de árbol de té β -ciclodextrina que esta formulado en inhaladores de polvo seco. El complejo inhalado mostro efectos antimicóticos más altos y similares a los tratamientos con fluconazol y la penicilina. El efecto terapéutico implicó el bloqueo del reclutamiento de leucocitos y neutrófilos, la eliminación de microbios, la regulación de las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), la interleucina 1 beta (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6), también suprimió la expresión de ciclooxigenasa 2 y reducción de la lesión pulmonar. Por lo tanto, en este estudio se concluyó que

el tratamiento utilizado con el complejo de inclusión de aceite inhalado tiene la ventaja de portabilidad, alta estabilidad, autoadministración, alta deposición pulmonar y buen efecto antineumónico (Li et al., 2017).

2. Antecedentes específicos

1. Terapéutica

Los AE poseen propiedades antifúngicas naturales, convirtiéndose en una alternativa para tratar enfermedades pulmonares fúngicas. Debido a que los AE son volátiles se han desarrollado formas de administración como la formulación de nanocápsulas (Kumar et al., 2020), para su administración vía inhalada. Uno de los aspectos a tomar en cuenta es la administración de fármacos por vía pulmonar ya que es compleja. El tracto respiratorio ha desarrollado mecanismos de defensa para mantener las partículas de fármacos inhalados fuera de los pulmones y eliminarlas o inactivarlas una vez depositadas (Newman, 2017) Sin embargo, el desarrollo de emulsiones que llevan las partículas de aceite en agua para aplicaciones farmacológicas son seguras debido a su biocompatibilidad y capacidad para metabolizarse. El tamaño de partículas de la emulsión se ha identificado como un parámetro importante que afecta el rendimiento farmacológico de los fármacos en emulsiones (Haensler, 2017).

La administración pulmonar de moléculas pequeñas es rápida y eficaz. Los componentes liposolubles como las emulsiones generados con aceites y agua son absorbidos a través de las membranas celulares, mientras que los compuestos insolubles en lípidos tienen más probabilidades de pasar a través de los poros acuosos en las uniones intracelulares estrechas (Patton et al., 2004).

Hay que tomar en cuenta que la administración de fármacos por inhalación requiere una formulación que se pueda aerosolizar con éxito y un sistema de administración que produzca un aerosol útil del fármaco; las partículas o gotitas deben tener el tamaño y la masa suficientes para ser transportados al pulmón distal o depositadas en las vías respiratorias proximales para dar lugar a un efecto terapéutico (Dolovich & Dhand, 2011).

Dada las importantes propiedades antifúngicas que tienen los AE en esta revisión, se vuelve importante desarrollar estudios clínicos para evaluar el uso terapéutico de los AE administrados en forma de aerosol para tratar enfermedades pulmonares fúngicas, lo que permitiría acortar el tiempo de tratamiento y hacerlo más eficaz.

Capítulo 2

3. Planteamiento del problema

Las micosis pulmonares en pacientes tienen una alta mortalidad. Los antimicóticos actualmente en uso tienen un efecto terapéutico muy estrecho y producen efectos secundarios importantes. Se deben desarrollar fármacos que puedan tener tanto efectos profilácticos como terapéuticos, tales como los aceites esenciales.

3.1 Pregunta de investigación

¿Los AE tienen efecto terapéutico para enfermedades pulmonares micóticas?

4. Hipótesis

Los AE tienen efecto terapéutico para enfermedades pulmonares micóticas.

5. Justificación

Integrar un artículo de revisión con información acerca de AE, que utilicen surfactante pulmonar porcino como vehículo y proponerlos como agentes terapéuticos de enfermedades micóticas pulmonares.

6. Objetivos

6.1 Objetivo general

Analizar la información sobre los aceites esenciales que tienen efecto terapéutico para enfermedades pulmonares micóticas

6.2 Objetivos específicos

1. Identificar los aspectos relevantes y sus efectos terapéuticos pulmonares de los aceites esenciales.
2. Ampliar información sobre el tema de enfermedades pulmonares micóticas.

7. Material y métodos

7.1 Diseño del estudio

Estudio descriptivo.

7.2 Ubicación espacio- tiempo

La recopilación de la información se llevó a cabo en el periodo comprendido entre agosto del 2019 al julio del 2021.

7.3 Marco muestral

Se empleo una búsqueda mediante palabras claves en las bases de datos: Medline, Web of Science, Wolters, Scopus y Pu. Las palabras clave que se emplearon fueron: Aspergillus, contraindicaciones, aceites esenciales, industria alimentaria, enfermedades pulmonares y tratamiento.

7.4 Criterios de selección

Se incluyeron 130 artículos de los cuales se integraron 68 artículos.

7.5 Definición de las variables

Variable dependiente: enfermedades pulmonares micóticas.

Variable independiente: AE.

7.6 Estrategia de trabajo

Etapa 1. Elaboración y aceptación del protocolo de investigación para su registro.

Etapa 2. Realizar la búsqueda en las bases de datos.

Etapa 3. Evaluación e integración de la información.

Etapa 4. Análisis e integración de artículos originales.

8. Resultados

La redacción de artículo se realizó por medio de tres cribados: como primer cribado la lectura de los títulos, así como los resúmenes de cada uno, como segundo cribado lleve a cabo la depuración de los estudios, como tercer cribado se seleccionaron los artículos, la redacción del manuscrito y por último se llevó a cabo el envío del artículo a la revista correspondiente.

Se realizó una búsqueda por medio de palabras clave en los buscadores web of science 128, springer 107, ebsco 229, pub med 163 y google académico 319.

Primera lectura de los títulos, resúmenes y eliminación de duplicados 602 segunda lectura y eliminación de artículos 120 tercera lectura y selección de artículos 64.

Resultado 1: Se encontraron 946 artículos

Resultado 2: Se integraron 64

Resultado 3: Con base a la información obtenida, se propone a los AE como ventana terapéutica para enfermedades pulmonares.

10. Conclusión

Los AE tienen diversos usos debido a sus amplias propiedades; sin embargo, una de las más importantes y abordadas en esta revisión es su propiedad antifúngica

gracias a los compuestos presentes en ellos que son el carvacrol y el timol. Los hongos pueden provocar enfermedades pulmonares debido a que el huésped se vuelve inmunodeprimido. En estudios *in vitro* e *in vivo*, se ha evaluado el efecto de los AE como fungicidas, además de realizar pruebas toxicológicas, teniendo resultados prometedores. Es por este motivo que se propone el uso de los AE para tratar enfermedades micóticas pulmonares como agentes terapéuticos.

Capítulo 3

11. Limitaciones

Dentro de las limitaciones que podemos considerar, la mayoría de los estudios integrados solo han evaluado in vitro e in vivo los efectos que se tienen los AE contra hongos, sin embargo. Se requieren más estudios que evalúen: los efectos de los AE, que describan los mecanismos que emplean los AE como agentes terapéuticos. De esta manera abriría la posibilidad, de hacer evaluaciones en ensayos clínicos, que resuelvan la problemática de la resistencia y efectos adversos que se presentan en los tratamientos convencionales empleados en las enfermedades pulmonares.

12. Fortalezas

Los estudios que han evaluado los AE de forma volátil han obtenido mejores resultados al ser procedimientos no invasivos. El artículo se centra en los AE que son un recurso ecológico, de bajo costo y como alternativa prometedora terapéutica contra enfermedades pulmonares.

La propuesta del artículo se basa en estudios que han sido publicados en revistas de alto impacto.

13. Perspectivas a futuro

El desarrollo de las futuras investigaciones, pueden mejorar tomando como punto de partida las recomendaciones que hacemos en este artículo, con ello esta aportación de trabajo estaría generando el impacto que pretendemos despertando el interés en esta área de investigación desarrollando fármacos con partículas de AE.

Bibliografía

- 1.- Abd Elaziz, D., Abd El-Ghany, M., Meshaal, S., El Hawary, R., Lotfy, S., Galal, N., Ouf, S. A., & Elmarsafy, A. (2020). Fungal infections in primary immunodeficiency diseases. *Clinical Immunology*, 219, 108553. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108553>
- Acevedo, D., Navarro, M., & Monroy, L. (2013). Composición Química del Aceite Esencial de Hojas de Orégano (*Origanum vulgare*). *Información tecnológica*, 24(4), 9-10. <https://doi.org/10.4067/S0718-07642013000400005>
- Aguilar, R., Munguía, R., Reyes, F., Navarro, A. R., Cid, S., Hernández, P., Beristain, S., Ochoa, E., & Avila, R. (2019). Structural, Physical, and Antifungal Characterization of Starch Edible Films Added with Nanocomposites and Mexican Oregano (*Lippia berlandieri* Schauer) Essential Oil. *Molecules*, 24(12), 2340. <https://doi.org/10.3390/molecules24122340>
- Amri, I., Hanana, M., Jamoussi, B., & Hamrouni, L. (2017). Essential oils of *Pinus nigra* J.F. Arnold subsp. *Laricio* Maire: Chemical composition and study of their herbicidal potential. *Arabian Journal of Chemistry*, 10, S3877-S3882. <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2014.05.026>
- Asbahani, A. (2015). Essential oils: From extraction to encapsulation. *Int. J. Pharm.*, 483, 220-243.
- Aziz, A., Ahmad, A., Setapar, M., Karakucuk, A., Azim, M., Lokhat, D., Rafatullah, M., Ganash, M., Kamal, M., & Ashraf, G. (2018). Essential Oils: Extraction Techniques, Pharmaceutical And Therapeutic Potential—A Review.

Current Drug Metabolism, 19(13), 1100-1110.

<https://doi.org/10.2174/1389200219666180723144850>

Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils—A review. *Food and Chemical Toxicology*, 46(2), 446-475.

<https://doi.org/10.1016/j.fct.2007.09.106>

Baldissera, M. D., Grando, T. H., Souza, C. F., Gressler, L. T., Stefani, L. M., da Silva, A. S., & Monteiro, S. G. (2016). In vitro and in vivo action of terpinen-4-ol, γ -terpinene, and α -terpinene against *Trypanosoma evansi*. *Experimental Parasitology*, 162, 43-48. <https://doi.org/10.1016/J.EXPPARA.2016.01.004>

Bisht, D., Pal, A., Chanotiya, C. S., Mishra, D., & Pandey, K. N. (2011). Terpenoid composition and antifungal activity of three commercially important essential oils against *Aspergillus flavus* and *Aspergillus niger*. *Natural Product Research*, 25(20), 1993-1998.

<https://doi.org/10.1080/14786419.2010.521926>

Carvalho, F. O., Silva, É. R., Nunes, P. S., Felipe, F. A., Ramos, K. P. P., Ferreira, L. A. S., Lima, V. N. B., Shanmugam, S., Oliveira, A. S., Guterres, S. S., Camargo, E. A., Cravalho Olivera, T. V., de Albuquerque Júnior, R. L. C., de Lucca Junior, W., Quintans-Júnior, L. J., & Araújo, A. A. S. (2020). Effects of the solid lipid nanoparticle of carvacrol on rodents with lung injury from smoke inhalation. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 393(3), 445-455. <https://doi.org/10.1007/s00210-019-01731-1>

- Cerón Salazar, I., & Cardona Alzate, C. (2011). Evaluación del proceso integral para la obtención de aceite esencial y pectina a partir de la cáscara de naranja. *Ingeniería y Ciencia - ing.cienc.*, 7(13), 65-86.
- Chies, C., Branco, C., Scola, G., Agostini, F., Gower, A., & Salvador, M. (2013). Antioxidant Effect of *Lippia alba* (Miller) N. E. Brown. *Antioxidants*, 2(4), 194-205. <https://doi.org/10.3390/antiox2040194>
- Cordero, A. A., Cordero, J. J., & Lias, J. G. (2020). Evaluación del Efecto de los Aceites Esenciales Extraídos de las Hojas del Mastranto (*Hyptis suaveolens*) y Orégano Francés (*Plectranthus amboinicus*) sobre las Características Sensoriales del Jamón de Ovejo tipo Curado. *Revista ECIPeru*, 17(1), 20-27. <https://doi.org/10.33017/reveciperu2020.0003/>
- Coskun, O. (2016). Separation Techniques: CHROMATOGRAPHY. *Northern Clinics of Istanbul*. <https://doi.org/10.14744/nci.2016.32757>
- Couto, C. S. F., Raposo, N. R. B., Rozental, S., Borba-Santos, L. P., Bezerra, L. M. L., de Almeida, P. A., & Brandão, M. A. F. (2015). Chemical composition and antifungal properties of essential oil of *Origanum vulgare* linnaeus (Lamiaceae) against *Sporothrix schenckii* and *Sporothrix brasiliensis*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 14(7), 1207-1212. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v14i7.12>
- Curbelo, J., Galván, J. M., & Aspa, J. (2015). Actualización sobre *Aspergillus*, *Pneumocystis* y otras micosis pulmonares oportunistas. *Archivos de Bronconeumología*, 51(12), 647-653. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.02.010>

- D'Arrigo, M., Bisignano, C., Irrera, P., Smeriglio, A., Zagami, R., Trombetta, D., Romeo, O., & Mandalari, G. (2019). In vitro evaluation of the activity of an essential oil from Pistacia vera L. variety Bronte hull against Candida sp. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 3-9.
<https://doi.org/10.1186/s12906-018-2425-0>
- De Groot, A. C., & Schmidt, E. (2016a). Essential Oils, Part I: Introduction. *Dermatitis*, 27(2), 39-42. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000175>
- De Groot, A. C., & Schmidt, E. (2016b). Essential Oils, Part III: Chemical Composition. *Dermatitis*, 27(4), 161-169 <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000193>.
- Deng, Q., Zinoviadou, K. G., Galanakis, C. M., Orlie, V., Grimi, N., Vorobiev, E., Lebovka, N., & Barba, F. J. (2015). The Effects of Conventional and Non-conventional Processing on Glucosinolates and Its Derived Forms, Isothiocyanates: Extraction, Degradation, and Applications. En *Food Engineering Reviews* (Vol. 7, Número 3, pp. 357-381). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s12393-014-9104-9>
- Dolovich, M. B., & Dhand, R. (2011). Aerosol drug delivery: Developments in device design and clinical use. *The Lancet*, 377(9770), 1032-1045.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60926-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60926-9)
- Drummond, R. A., & Lionakis, M. S. (2019). Organ-specific mechanisms linking innate and adaptive antifungal immunity. En *Seminars in Cell and Developmental Biology* (Vol. 89, pp. 78-90). Elsevier Ltd.

<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.01.008>

- Elaissi, A., Rouis, Z., Salem, N. A. B., Mabrouk, S., ben Salem, Y., Salah, K. B. H., Aouni, M., Farhat, F., Chemli, R., Harzallah-Skhiri, F., & Khouja, M. L. (2012). Chemical composition of 8 eucalyptus species' essential oils and the evaluation of their antibacterial, antifungal and antiviral activities. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-81>
- Ferreira, B. B., Leme, S. A., Fonseca, D., Carnevala, R., Carneville, R. C., & Hakime, R. A. (2017). AROMATERAPIA: CRIAÇÃO DE UM PERFUME, CREME E SÉRUM TERAPÊUTICO.: *Ciencias Naturales y Salud. Revista Científica Intellectus*, 1(42), 134-147.
- Gómez, Aída., Palou, E., & López, Malo, A. (2011). Antifungal activity evaluation of mexican oregano (*Lippia berlandieri schauer*) essential oil on the growth of *aspergillus flavus* by gaseous contact. *Journal of Food Protection*, 74(12), 2192-2198. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-11-308>
- Gómez-Sánchez, A., Palou, E., & López-Malo, A. (2011). Antifungal Activity Evaluation of Mexican Oregano (*Lippia berlandieri Schauer*) Essential Oil on the Growth of *Aspergillus flavus* by Gaseous Contact. *Journal of Food Protection*, 74(12), 2192-2198. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-11-308>
- Haensler, J. (2017). Manufacture of oil-in-water emulsion adjuvants. *Methods in Molecular Biology*, 1494, 165-180. <https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6445>

- He, X., Ma, Y., Yi, G., Wu, J., Zhou, L., & Guo, H. (2017). Chemical composition and antifungal activity of *Carica papaya* Linn. Seed essential oil against *Candida* spp. *Letters in Applied Microbiology*, *64*(5), 350-354.
<https://doi.org/10.1111/lam.12711>
- He, X., Zhang, L., Chen, J., Sui, J., Yi, G., Wu, J., & Ma, Y. (2019). Correlation between chemical composition and antifungal activity of *clausena lansium* essential oil against *Candida* spp. *Molecules*, *24*(7).
<https://doi.org/10.3390/molecules24071394>
- Ibrahim, S. Y., & Abd El-Salam, M. M. (2015). Anti-dermatophyte efficacy and environmental safety of some essential oils commercial and in vitro extracted pure and combined against four keratinophilic pathogenic fungi. *Environmental Health and Preventive Medicine*, *20*(4), 279-286.
<https://doi.org/10.1007/s12199-015-0462-6>
- Ku, C. M., & Lin, J. Y. (2016). Farnesol, a sesquiterpene alcohol in essential oils, ameliorates serum allergic antibody titres and lipid profiles in ovalbumin-challenged mice. *Allergologia et Immunopathologia*, *44*(2), 149-159.
<https://doi.org/10.1016/j.aller.2015.05.009>
- Kumar, A., Singh, P. P., Gupta, V., & Prakash, B. (2020). Assessing the antifungal and aflatoxin B1 inhibitory efficacy of nanoencapsulated antifungal formulation based on combination of *Ocimum* spp. Essential oils. *International Journal of Food Microbiology*, *330*(December 2019), 108766.
<https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2020.108766>

- Li, M., Zhu, L., Zhang, T., Liu, B., Du, L., & Jin, Y. (2017). Pulmonary delivery of tea tree oil- β -cyclodextrin inclusion complexes for the treatment of fungal and bacterial pneumonia. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(11), 1458-1467. <https://doi.org/10.1111/jphp.12788>
- Manjamalai, A., & Grace, V. M. B. (2013). The chemotherapeutic effect of essential oil of *Plectranthus amboinicus* (Lour) on lung metastasis developed by B16F-10 cell line in C57BL/6 mice. *Cancer Investigation*, 31(1), 74-82. <https://doi.org/10.3109/07357907.2012.749268>
- Manjamalai, A., Mahesh Kumar, M. J., & Berlin Grace, V. M. (2012). Essential oil of *tridax procumbens* L induces apoptosis and suppresses angiogenesis and lung metastasis of the B16F-10 cell line in C57BL/6 mice. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(11), 5887-5895. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.11.5887>.
- Medrano, Jason. (2020). Essential Oils in the Development of New Medicinal Products. En *Essential Oils—Oils of Nature*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.86572>
- Mello, T. P., Bittencourt, V. C. B., Liporagi-Lopes, L. C., Aor, A. C., Branquinha, M. H., & Santos, A. L. S. (2019). Insights into the social life and obscure side of *Scedosporium/Lomentospora* species: Ubiquitous, emerging and multidrug-resistant opportunistic pathogens. En *Fungal Biology Reviews* (Vol. 33, Número 1, pp. 16-46). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2018.07.002>
- Narro, R. J. R., & Ancer, R. J. (2017). *CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL COMISIÓN INTERINSTITUCIONAL DEL CUADRO BÁSICO Y CATÁLOGO*

DE INSUMOS DEL SECTOR SALUD CUADRO BÁSICO Y CATÁLOGO DE
MEDICAMENTOS.

Newman, S. P. (2017). Drug delivery to the lungs: Challenges and opportunities.

Therapeutic Delivery, 8(8), 647-661.

Newton, P. J., Harris, C., Morris, J., & Denning, D. W. (2016). Impact of liposomal

amphotericin B therapy on chronic pulmonary aspergillosis. *Journal of*

Infection, 73(5), 485-495. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.06.001>

Pathakumari, B., Liang, G., & Liu, W. (2020). Immune defence to invasive fungal

infections: A comprehensive review. En *Biomedicine and Pharmacotherapy*

(Vol. 130, p. 110550). Elsevier Masson SAS.

<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110550>.

Patton, J. S., Fishburn, C. S., & Weers, J. G. (2004). The lungs as a portal of entry

for systemic drug delivery. *Proceedings of the American Thoracic Society*,

1(4), 338-344. <https://doi.org/10.1513/pats.200409-049TA>.

Pina, L. T. S., Ferro, J. N. S., Rabelo, T. K., Oliveira, M. A., Scotti, L., Scotti, M. T.,

Walker, C. I. B., Barreto, E. O., Quintans Júnior, L. J., & Guimarães, A. G.

(2019). Alcoholic monoterpenes found in essential oil of aromatic spices

reduce allergic inflammation by the modulation of inflammatory cytokines.

Natural Product Research, 33(12), 1773-1777.

<https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1434634>.

Portillo, M., Sánchez, A. S., Ramos, I., Muñoz, V., & Nevárez, G. (2012). Antifungal

Effect of Mexican Oregano (*Lippia berlandieri* Schauer) Essential Oil on a

- Wheat Flour-Based Medium. *Journal of Food Science*, 77(8).
<https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2012.02821>.
- Powers, C., Satyal, P., Mayo, J. A., McFeeters, H., & McFeeters, R. (2019). Bigger data approach to analysis of essential oils and their antifungal activity against aspergillus Niger, candida albicans, and cryptococcus neoformans. *Molecules*, 24(16). <https://doi.org/10.3390/molecules24162868>
- Queiroz, F., Fahal, A. H., Falci, D. R., Caceres, D. H., Chiller, T., & Pasqualotto, A. C. (2017). Neglected endemic mycoses. En *The Lancet Infectious Diseases* (Vol. 17, Número 11, pp. e367-e377). Lancet Publishing Group.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30306-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30306-7)
- Quintans, L., Moreira, J. C. F., Pasquali, M. A. B., Rabie, S. M. S., Pires, A. S., Schröder, R., Rabelo, T. K., Santos, J. P. A., Lima, P. S. S., Cavalcanti, S. C. H., Araújo, A. A. S., Quintans, J. S. S., & Gelain, D. P. (2013). Antinociceptive Activity and Redox Profile of the Monoterpenes (+)-Camphene, p-Cymene, and Geranyl Acetate in Experimental Models. *ISRN toxicology*, 2013, 459530.
<https://doi.org/10.1155/2013/459530>
- Ramírez, P., & Garnacho, J. (2018a). Invasive aspergillosis in critically ill patients. *Revista Iberoamericana de Micología*, 35(4), 210-216.
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.001>
- Ramírez, P., & Garnacho, J. (2018b). Invasive aspergillosis in critically ill patients. En *Revista Iberoamericana de Micología* (Vol. 35, Número 4, pp. 210-216). Asociacion Espanola de Micologia.
<https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.07.001>

- Ruiz, Pérez, N. J., González, Ávila, M., Sánchez, Navarrete, J., Toscano, Garibay, J. D., Moreno, Eutimio, M. A., Sandoval, Hernández, T., & Arriaga, Alba, M. (2016). Antimycotic Activity and Genotoxic Evaluation of Citrus sinensis and Citrus latifolia Essential Oils. *Scientific Reports*, 6(April), 1-9. <https://doi.org/10.1038/srep25371>
- Salzer, H., Diagno, J. F., Burchard, G., Cornely, O. A., Lange, C., Rolling, T., Schmiedel, S., Libman, M., Capone, D., Le, T., Dalcolmo, M. P., & Heyckendorf, J. (2018). Diagnosis and management of systemic endemic mycoses causing pulmonary disease. *Respiration*, 96(3), 283-301. <https://doi.org/10.1159/000489501>
- Schlösser, I., & Prange, A. (2018). Antifungal activity of selected natural preservatives against the foodborne molds *Penicillium verrucosum* and *Aspergillus westerdijkiae*. *FEMS Microbiology Letters*, 365(13), 1-8. <https://doi.org/10.1093/femsle/fny125>
- Schlösser, I., & Prange, A. (2019). Antifungal Activity of Selected Natural Preservatives against *Aspergillus westerdijkiae* and *Penicillium verrucosum* and the Interactions of These Preservatives with Food Components. *Journal of Food Protection*, 82(10), 1751-1760. <https://doi.org/10.4315/0362-028X.JFP-19-082>
- Schwartz, S., Kontoyiannis, D. P., Harrison, T., & Ruhnke, M. (2018). Advances in the diagnosis and treatment of fungal infections of the CNS. En *The Lancet Neurology* (Vol. 17, Número 4, pp. 362-372). Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30030-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30030-9)

- Serra, D. S., Gomes, M. D. M., Cavalcante, F. S. Á., & Leal-Cardoso, J. H. (2019). Essential oil of *Croton Zehntneri* attenuates lung injury in the OVA-induced asthma model. *Journal of Asthma*, 56(1), 1-10.
<https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1430828>
- Sharma, S., Rasal, V. P., Patil, P. A., & Joshi, R. K. (2017). Effect of *Angelica glauca* essential oil on allergic airway changes induced by histamine and ovalbumin in experimental animals. *Indian Journal of Pharmacology*, 49(1), 55-59.
<https://doi.org/10.4103/0253-7613.201019>
- Sharma, S., Rasal, V. P., Patil, P. A., & Joshi, R. K. (2018). *Mentha arvensis* essential oil suppressed airway changes induced by histamine and ovalbumin in experimental animals. *Natural Product Research*, 32(4), 468-472.
<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1311891>
- Stolz, D. J. H. Q. to D. L. F. B. in E. A., Sands, E. M., Amarsaikhan, N., Tsoggerel, A., & Templeton, S. P. (2018). Histological Quantification to Determine Lung Fungal Burden in Experimental Aspergillosis. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, 133. <https://doi.org/10.3791/57155>
- Tavares, T. D., Antunes, J. C., Padrão, J., Ribeiro, A. I., Zille, A., Amorim, M. T. P., Ferreira, F., & Felgueiras, H. P. (2020). Activity of Specialized Biomolecules against Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria. *Antibiotics*, 9(6), 314.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9060314>
- Tomczykowa, M., Wróblewska, M., Winnicka, K., Wiczorek, P., Majewski, P., Celńska-Janowicz, K., Sawczuk, R., Miltyk, W., Tryniszewska, E., & Tomczyk, M. (2018). Novel gel formulations as topical carriers for the

- essential oil of bidens tripartita for the treatment of candidiasis. *Molecules*, 23(10). <https://doi.org/10.3390/molecules23102517>
- Tránsito, L. L. (2004). Los aceites esenciales. *Elsevier Offarm*, 23(7), 88-91.
- Tullio, V., Roana, J., Scalas, D., & Mandras, N. (2019). Enhanced killing of candida krusei by polymorphonuclear leucocytes in the presence of subinhibitory concentrations of melaleuca alternifolia and «mentha of Pancalieri» essential oils. *Molecules*, 24(21). <https://doi.org/10.3390/molecules24213824>
- Ueno-Iio, T., Shibakura, M., Yokota, K., Aoe, M., Hyoda, T., Shinohata, R., Kanehiro, A., Tanimoto, M., & Kataoka, M. (2014). Lavender essential oil inhalation suppresses allergic airway inflammation and mucous cell hyperplasia in a murine model of asthma. *Life Sciences*, 108(2), 109-115. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2014.05.018>
- Valenzuela, G. M., Gruszycki, M. R., Pérez Zamora, C., Nuñez, M. B., Chiappetta, D. A., & Giménez, M. C. (2020). Formulación de productos cosméticos con aceite de semillas de Cucurbita argyrosperma C. Huber. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 49(1). <https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v49n1.87031>
- Van Der Linden, J. W. M., Warris, A., & Verweij, P. E. (2011). Aspergillus species intrinsically resistant to antifungal agents. *Medical Mycology*, 49(SUPPL. 1), 82-89. <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.499916>
- Veilleux, M. P., & Grenier, D. (2019). Determination of the effects of cinnamon bark fractions on Candida albicans and oral epithelial cells. *BMC Complementary*

and Alternative Medicine, 19(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2730-2>

Velandia, S. A., Flechas, M. C., Stashenko, E. E., & Ocazonez, R. E. (2016). Propuesta para seleccionar aceites esenciales de plantas de Colombia para investigación con base en su citotoxicidad. *Vitae (Medellín)*, 18-29.

Waller, S. B., Madrid, I. M., Ferraz, V., Picoli, T., Cleff, M. B., de Faria, R. O., Meireles, M. C. A., & de Mello, J. R. B. (2016). Cytotoxicity and anti-Sporothrix brasiliensis activity of the Origanum majorana Linn. Oil. *Brazilian Journal of Microbiology*, 47(4), 896-901. <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.07.017>

Xiaowen, Yinzheng, Guohui, Jinyan, Limin, & Hong. (2016). Chemical composition and antifungal activity of Carica papaya Linn. Seed essential oil against Candida spp. *Letters in Applied Microbiology*, 64(5), 350-354. <https://doi.org/10.1111/lam.12711>

Yanagawa, N., Sakai, F., Doki, N., & Sekiya, N. (2020). CT of invasive pulmonary aspergillosis (IPA) in cases with hematologic malignancy: Comparison of CT features in the group classified by the severity of neutropenia and underlying disease. *European Journal of Radiology*, 131, 109042. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109042>

Zhong, Y., Zheng, Q., Hu, P., Huang, X., Yang, M., Ren, G., Du, Q., Luo, J., Zhang, K., Li, J., Wu, H., Guo, Y., & Liu, S. (2019). Sedative and hypnotic effects of compound Anshen essential oil inhalation for insomnia. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2732-0>.

15. Anexo

Anexo 1.

Tabla 1. Variables de medición

Variable	Definición de las variables	Definición operacional
AE	Líquido con fragancia que se extrae de ciertas plantas mediante vapor o prensado. Los AE contienen sustancias químicas naturales que le dan su "esencia" (olor y sabor específicos) a las plantas.	Los medicamentos de AE se tratan según áreas de aplicación como aditivos a agentes externos, contra hongos pulmonares.
Enfermedades pulmonares micóticas.	Las micosis pulmonares (MP) son infecciones sistémicas que afectan tanto al parénquima pulmonar como a los bronquios y que en algunos casos pueden ser punto de partida de diseminaciones a distancia.	La aspergilosis es una enfermedad causada por el <i>Aspergillus</i> , un tipo de moho (hongo) común que vive en ambientes interiores y exteriores, las personas con el sistema inmunitario debilitado o con enfermedades pulmonares están en mayor riesgo de presentar problemas de salud por causa de <i>Aspergillus</i> .

Anexo 2

Infraestructura física y humana

Recursos humanos

Director de tesis

- D. C. Luis Guillermo Vásquez de Lara Cisneros Codirector de tesis
- D. C. Q. Aurelio López Malo Vigil

Alumna de la Maestría en Ciencias Médicas e Investigación

- Ana Maria Tlatelpa Romero

Recursos financieros

La recopilación de la información se realizó por medio de una laptop.

Anexo 3

Aspectos éticos

La información recopilada deriva de artículos apegados a las normas. Para evitar cualquier tipo de sesgo de la información del artículo. Se evito: en persuadir al lector sin requerir a la razón, omitir los resultados contradictorios, se plasmaron solo artículos encaminados al objetivo de este presente trabajo, sin omitir aquellos que difirieron en resultados negativos.

Se realizo la selección de artículos sin sesgos, pero con la condición de que se incluyeran a aquellos trabajos con el criterio con las variables de interés de este trabajo.

Los trabajos que se incluyeron tanto a trabajos con resultados positivos como negativos.

Anexo 4

Tabla 2. Componentes de los AE

Especie AE	Componentes químicos antifúngicos	Método de obtención	Especie fúngica	Autor
<i>Origanum vulgare</i>	Carvacrol Timolol 4-terpineol γ -terpineno	Hidrodestilación	<i>Sporothrix schenckii</i> <i>Sporothrix brasiliensis</i>	(Couto et al., 2015)
<i>Cinnamomum burmannii</i>		Hidrodestilación	<i>Candida albicans</i>	(Veilleux & Grenier, 2019)
<i>Mentha Pancalieri</i>		Destilación	<i>Candida krusei</i>	(Tullio et al., 2019)
<i>Clausena lansium</i>	β -felandreno β -sesquifelandreno β -bisaboleno	Hidrodestilación	<i>Candida albicans</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida glabrata</i> <i>Candida parapsilosis</i>	(He et al., 2019)
<i>Pistacia Vera</i>	D-limoneno 3-Careno	Hidrodestilación	<i>Candida albicans</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida glabrata</i> .	(D'Arrigo et al., 2019)
<i>Bidens tripartita</i>		Hidrodestilación	<i>Candida spp.</i>	(Tomczyk kowaet al., 2018)
<i>Carica papaya</i>		Hidrodestilación	<i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i> <i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida tropicalis</i> .	(He et al., 2017)
<i>Origanum mejorana</i>		Hidrodestilación	<i>Sporothrix brasiliensis</i>	(Waller et al., 2016)
<i>Citrus sinensis</i> <i>Citrus latifolia</i>		Hidrodestilación	<i>Candida albicans</i> <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida glabrato</i> <i>Candida guillienmondii</i> <i>Candida lusitaniae</i>	(Ruiz, P érez et al., 2016)
<i>Pronus armeanica</i> <i>Olea</i>		Hidrodestilación	<i>Microsporum canis</i> <i>Epidermphyton</i>	(Ibrahim & Abd El-

<i>europaea</i>			<i>floccosun Trichophyton</i>	Salam,2
<i>Mentha</i>			<i>rubrum</i>	015)
<i>piperita</i>			<i>Trichophyton</i>	
			<i>mentagrophytes</i>	
<i>Abelmoschus</i>		Hidrodes- tilación	<i>Aspergillus niger</i>	(Powers
<i>moscheltus</i>			<i>Candida albicans</i>	et al.,
<i>Citrus limon</i>			<i>Cryptococcus</i>	2019)
<i>Jeniperus</i>			<i>neoformans</i>	
<i>communis</i>				
<i>Turnera</i>				
<i>difusa</i>				
<i>Lippia</i>		Hidrodes- tilación	<i>Aspergillus flavus</i>	(Aguilar
<i>berlandieri</i>				et al.,
<i>Schauer</i>				2019;
				Gómez
				et al.,
				2011;
				Portillo
				et al.,
				2012)
<i>Origanum</i>	<i>Carvacrol</i>	Hidrodes- tilación	<i>Penicillium verrucosum</i>	(Schlöss
<i>vulgare</i>	<i>Timol</i>		<i>Aspergillus</i>	er &
	<i>Eugenol</i>		<i>westerdijkiae</i>	Prange,
	<i>Trans</i>			2019)
	<i>cinamaldehido</i>			
<i>Origanum</i>	<i>(Z)</i>	Hidrodes- tilación	<i>Aspergillus flavus</i>	(Bisht et
<i>vulgare</i>	<i>cinamaldehido</i>		<i>Aspergillus niger</i>	al.,
	<i>Linalol</i>			2011)
	<i>(E) cinamilo</i>			